

6 Abstract

The immune system is an interactive network that protects the host against an enormous diversity of pathogens. Natural killer (NK) cells and cytotoxic T cells (CTL) are cytotoxic effector cells belonging to the innate and adaptive immune system, respectively. Both effector cells induce target cell death by extracellular release of cytolytic molecules from their granules. This destructive potential must be tightly regulated and controlled by mechanisms that prevent immunopathological damage. This thesis addresses two different mechanisms regulating the outcome of cytotoxic effector mechanisms in different immunological settings.

In the first project part, we characterized the susceptibility of murine embryonic stem (ES) cells for cytotoxicity mediated by natural killer (NK) cells. Constitutive expression of the “serine protease inhibitor involved in cytotoxicity inhibition” (serpin-C1) protects ES cells against NK cell-mediated cytolysis *in vitro*. Silencing of serpin-C1 rendered ES cell fully susceptible for NK cell-mediated cytolysis. The relevance was also proven *in vivo*. Teratoma growth in syngeneic recipients was reduced after s.c. transplantation of serpin-C1 knock down ES cells. These data led to the conclusion, that expression of serpin-C1 contributes to the tumorigenicity of ES cells.

In the second project part, we elucidated the influence of the intestinal flora on the Interleukin-10-dependent regulation of the CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTL) activity. During acute infection with the Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV), we analyzed the cytotoxic activity of T cells IL-10 KO mice, colonized with an altered intestinal flora, during different immunopathological syndromes. We observed that the strength of cytotoxic activity of T cells clearly depends on the type of intestinal flora. These data suggest that alteration of the intestinal microbial flora influences the T cell-mediated immune response even in non-intestinal organs.

6 Zusammenfassung

Das Immunsystem ist ein interaktives Netzwerk, das den Wirt vor einer enormen Vielfalt von Pathogenen schützt. Natürliche Killer (NK) Zellen und zytotoxische T Zellen (CTL) sind Effektorzellen, die jeweils zum angeborenen oder zum adaptiven Immunsystem gehören. Beide Effektorzellen induzieren den Zelltod der Zielzelle durch die Freisetzung von extrazellulären zytotoxischen Effektormolekülen aus ihren Granula. Dieses zerstörerische Potenzial muss streng reguliert und kontrolliert werden, um immunpathologische Schäden zu vermeiden. In dieser Arbeit wurden zwei Projektteile untersucht, die die zytotoxischen Effektor-mechanismen in unterschiedlichen immunologischen Situationen analysieren.

Im ersten Projektteil wurde die Empfänglichkeit von murinen ES-Zellen für die Zytolyse von NK-Zellen charakterisiert. Die Expression des „Serin Protease Inhibitors involved in cytotoxicity inhibition“ (Serpine-1) in ES-Zellen schützt diese vor der NK-Zell-vermittelten Zytolyse *in vitro*. Herunterregulation der Serpine-1 Expression führte zu einer erhöhten Lyse der ES-Zellen durch NK-Zellen. Die Relevanz wurde auch *in vivo* untersucht. Syngene Empfänger bildeten nach subkutaner Transplantation von shRNA Serpine-1 ES-Zellen kleinere Teratome aus. Diese Daten führen uns zu dem Schluss, dass Serpine-1 zur Tumorigenität von ES-Zellen beiträgt.

Im zweiten Projektteil haben wir den Einfluss der intestinalen Flora auf die Interleukin-10-abhängige Regulation der CD8⁺ zytotoxischen T Lymphozyten (CTL) untersucht. Während der akuten Infektion mit dem Lymphozytäre Choriomeningitis Virus (LCMV) haben wir die zytotoxische Aktivität der T-Zellen aus IL-10 KO Mäusen, die mit einer veränderten intestinalen Flora besiedelt wurden, analysiert.

Wir konnten beobachten, dass die Stärke der zytotoxischen Aktivität der T-Zellen von der intestinalen Flora abhängt. Diese Daten suggerieren, dass Veränderungen der intestinalen mikrobiellen Flora die T-Zell-vermittelte Immunantwort, sogar in nicht-intestinalen Organen, beeinflusst.